

L'IMAGE DU MOIS

Neurofibromatose de type 1

T. HERMANS-LÊ (1), C. DEVILLERS (2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3), G.E. PIÉRARD (4, 5)



Figure 1. Multiples neurofibromes dermiques du visage.



Figure 3. Neurofibromes dermiques de tailles inégales.



Figure 2. Neurofibromes dermiques du dos.

OBSERVATION CLINIQUE

Un homme âgé d'une quarantaine d'années présente de longue date des centaines de tumeurs dispersées sur l'entièreté du corps (Fig. 1). Elles sont de consistance molle, de tailles inégales et leur couleur est rosée, proche de celle de la peau avoisinante (Fig. 2, 3).

Le diagnostic de neurofibromatose de type 1 (NF1, maladie de von Recklinghausen) a été posé.

COMMENTAIRES

Les neurofibromatoses sont classées parmi les phacomatoses ou les neurocristopathies. Elles regroupent un ensemble d'affections distinctes, partageant une origine embryonnaire commune pour certaines malformations typiques.

- La NF1 est transmise sur le mode autosomique dominant. Il s'agit de la plus fréquente des neurofibromatoses ayant une prévalence d'environ 3 pour 10.000 naissances (1, 2).
- La NF2 est beaucoup plus rare. Elle est caractérisée par la présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux (nerf VIII crânien), ainsi que par des schwannomes associés à d'autres nerfs crâniens et spinaux et par des méningiomes (3).
- La NF3 est définie comme une neurofibromatose mixte combinant les signes de la NF1 et de la NF2.
- La NF4 regroupe des formes variantes.
- La NF5 est une NF1 segmentaire correspondant à un mosaïcisme génétique.
- La NF6 est caractérisée par la présence de nombreuses taches café au lait familiales sans autre signe clinique.
- La NF7 désigne une forme de neurofibromatose à début tardif, souvent après la troisième décennie. Elle porte le nom de schwannomatose.

Le gène de la NF1 est localisé sur le chromosome 17 dans la région 17q11.2. Sa pénétrance est quasiment totale à l'âge de 8 ans. Les mutations *de novo* sont responsables d'environ la moitié des cas. L'expression phénoty-

(1) Consultant Expert clinique, (2) Collaborateur Ulg, (3) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, (5) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

TABLEAU I. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA NF1.

Le diagnostic de NF1 nécessite la présence d'au moins 2 des critères suivants :

1. Au moins 6 taches café au lait de plus de 5 mm de grand diamètre chez des enfants, et de plus de 15 mm chez des adolescents et adultes.
2. Au moins 2 neurofibromes dermiques ou un neurofibrome plexiforme.
3. Lentigines axillaires ou inguinales.
4. Gliome optique.
5. Au moins 2 nodules de Lisch (hamartomes iriens).
6. Lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie du sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose.
7. Un parent du premier degré atteint de NF1 selon les critères précités.

pique de la maladie est variable, même au sein d'une même famille. La neurofibromine, produit du gène NF1, intervient dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire, régulatrice de p21ras. Quelques signes cliniques cardinaux dominent le tableau de la NF1.

Les taches café au lait de la NF1 sont souvent congénitales, et elles apparaissent rarement après l'âge de 2 ans. Leur répartition sur le corps est aléatoire, leurs contours sont nettement délimités et leur teinte marron est parfois à la limite de la visibilité. Le grand diamètre des taches café au lait varie de 0,5 à 50 cm, mais la majorité d'entre elles ont moins de 10 cm. Histologiquement, les taches café au lait correspondent à une hypermélaninose focale de la couche basale. À l'âge adulte, les taches café au lait sont présentes chez la vaste majorité des cas de NF1, et leur nombre semble se stabiliser.

Les lentigines sont des macules de petite taille, ne dépassant pas 1 à 3 mm de diamètre. Rarement présentes avant l'âge de 2 ans, elles apparaissent après les taches café au lait et sont présentes chez plus de 80 % des cas de NF1 à l'âge adulte (4). La découverte de lentigines axillaires multiples correspond au signe de Crowe qui est de grande valeur diagnostique.

Deux types de neurofibromes cutanés sont individualisés dans le cadre de la NF1. Les neurofibromes dermiques (ou superficiels) sont distingués des neurofibromes nodulaires périphériques isolés ou en grappe (neurofibromes plexiformes).

Les neurofibromes dermiques sont de petites tumeurs molles, mobiles avec la peau, de couleur chair, parfois rosée ou violacée. Ils se développent à partir de la puberté et la grande majorité des malades atteints de NF1 en sont porteurs à l'âge adulte. Ces tumeurs sont de tailles variables allant de 1 mm à quelques cm. Leur nombre est également variable, allant de quelques-uns à plusieurs milliers. Certains de ces neurofibro-

mes ressemblent cliniquement à des naevi mélanocytaires intradermiques neuroïdes ou à des acrochordons (*molluscum pendulum*). Ils siègent majoritairement sur le tronc, sans toutefois épargner les autres parties du corps. Dans près d'un quart des cas, ces neurofibromes sont prurigineux et parfois douloureux. L'aspect histologique est typique, mais présente parfois quelques particularités (5).

Les neurofibromes plexiformes sont présents chez une minorité (\pm 15-30 %) de malades atteints de NF1. Ils siègent sur le tronc, la tête, les membres et le cou. De consistance ferme, ils se développent sur les troncs nerveux dès la première année de la vie. Ils se présentent comme des tuméfactions sous-cutanées de taille variable, allant de quelques cm à une partie entière du corps. La peau en regard est souvent anormale, combinant une hypertrophie tissulaire, une pigmentation café au lait, et parfois une hypertrichose. Toute pression exercée sur ces neurofibromes peut provoquer des paresthésies. Leur présence peut conduire à une neuropathie motrice ou sensitive. Les grands neurofibromes plexiformes chalazodermiques sont parfois dénommés «tumeurs royales». Leur retentissement esthétique est majeur. Ils sont distincts histologiquement et cliniquement des neurofibromes dermiques. C'est la croissance intrafasciculaire des cellules tumorales qui conduit à la tuméfaction du nerf.

Les nodules de Lisch sont des hamartomes iriens typiques de la NF1 et sans conséquence fonctionnelle. Ils sont parfois visibles à l'œil nu, mais leur présence est précisée par un examen ophtalmologique minutieux à la lampe à fente. Leur taille et leur nombre augmentent avec l'âge. En cas de NF1, ils ne sont identifiés que chez une minorité des enfants, alors qu'une vaste majorité des jeunes adultes en sont porteurs.

Le gliome des voies optiques, lorsqu'il est recherché systématiquement par imagerie cérébrale, est retrouvé chez près de 15% des cas de NF1. Exceptionnellement, cette tumeur peut engager gravement le pronostic visuel, entraîner une protrusion oculaire, une hydrocéphalie, ainsi que des perturbations hypothalamo-hypophysaires avec notamment une puberté précoce. Son évolutivité est le plus souvent limitée aux 6 premières années de la vie. Les gliomes des voies optiques sont des tumeurs de bas grade. Une diffusion extensive subarachnoïdienne avec respect ou discrète atteinte du nerf serait un marqueur de la NF1. D'autres tumeurs neurologiques sont également rapportées (6, 7).

Les dysplasies congénitales des os longs atteignent le plus souvent le tibia. Leurs manifestations cliniques peuvent être précoces comme la courbure congénitale d'une jambe. Elles peuvent aussi ne se révéler qu'à la marche par des fractures avec pseudarthroses secondaires qui touchent 1 à 3% des malades (8, 9). Les dysplasies des ailes sphénoïdes sont souvent associées à un neurofibrome plexiforme orbitaire. Elles peuvent entraîner une exophtalmie ou une énophtalmie. Elles sont rares, touchant moins de 1% des malades, mais elles sont très évocatrices de la NF1. La dysplasie vertébrale la plus caractéristique de la NF1 est l'accentuation de la concavité postérieure du corps vertébral avec un aspect en feston ou «scalloping». Ces dysplasies sont souvent responsables d'une scoliose ou d'une cyphoscoliose majeure nécessitant une correction chirurgicale (10). Elles peuvent être associées à des méningocèles ou à des neurofibromes paravertébraux. Des signes d'ostéopénie/ostéoporose ont également été rapportés dans la NF1 (11).

BIBLIOGRAPHIE

1. Gurvits GE, Robilotti JG, Spiller R.— When gastroenterology meets dermatology. *Gut*, 2009, **58**, 160.
2. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al.— Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*, 2009, **123**, 124-133.
3. Phi JH, Kim DG, Chung HT, et al.— Radiosurgical treatment of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2 : tumor control and hearing preservation. *Cancer*, 2009, **115**, 390-398.
4. Blossom J, Altmayer S, Jones DM, et al.— Volar melanotic macules in a gardener : a case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol*, 2008, **30**, 612-619.
5. Swick BL.— Floret-like multinucleated giant cells in a neurofibromatosis type 1-associated neurofibroma. *Am J Dermatopathol*, 2008, **30**, 632-634.
6. Harold Lee HB, Garrity JA, Cameron JD, et al.— Primary optic nerve sheath meningioma in children. *Surv Ophthalmol*, 2008, **53**, 543-558.
7. Thway K, Fisher C.— Diffuse ganglioneuromatosis in small intestine associated with neurofibromatosis type 1. *Ann Diagn Pathol*, 2009, **13**, 50-54.
8. Cho TJ, Seo JB, Lee HR, et al.— Biologic characteristics of fibrous hamartoma from congenital pseudarthrosis of the tibia associated with neurofibromatosis type 1. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, **90**, 2735-2744.
9. Leskelä HV, Kuorilehto T, Risteli J, et al.— Congenital pseudarthrosis of neurofibromatosis type 1 : impaired osteoblast differentiation and function and altered NF1 gene expression. *Bone*, 2009, **44**, 243-250.
10. Boyd KP, Korf BR, Theos A.— Neurofibromatosis type 1. *J. Am Acad Dermatol*, 2009, **61**, 1-14.
11. Lammert M, Kappler M, Matuner VF, et al.— Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 1161-1166.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be